



(20908) QUINSAIR, Chiesi SA

Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. November 2019

1 Zulassung Swissmedic

QUINSAIR wurde von Swissmedic per 20. Juli 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Quinsair ist zur Behandlung von chronischen Infektionen der Lunge durch *Pseudomonas aeruginosa* bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (cystic fibrosis [CF], Mukoviszidose) angezeigt (siehe Abschnitt «Eigenschaften/Wirkung»).*

Offizielle Empfehlungen zur angemessenen Anwendung von Antibiotika sind zu berücksichtigen.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1: MPEX-204

Geller DE et al. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. American journal of respiratory and critical care medicine 183.11 (2011): 1510-1516.

In diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie wurden Patienten ≥ 16 Jahre mit diagnostizierter zystischer Fibrose, FEV₁ zwischen 25% und 85% der Sollwerte und *P. aeruginosa*-positivem Sputum bei Screening und innerhalb der letzten 18 Monate davor eingeschlossen. Die Patienten mussten im vorherigen Jahr mindestens 3 Zyklen inhalative Antibiotika erhalten haben; mindestens einen davon 30 bis 56 Tage vor der 1. Visite. Die Behandlung erfolgte über 1 Zyklus (28 Tage on/off). Die Patienten wurden mit MP-376 120 mg QD: Inhalation von 120 mg Levofloxacin einmal täglich (n=38), MP-376 240 mg QD: Inhalation von 240 mg Levofloxacin einmal täglich (n=37), MP-376 240 mg BID: Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich (n=39) oder Placebo: Inhalation von Placebo einmal/zweimal täglich (n=37) behandelt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung der Keimzahl (KBE) von *P. aeruginosa* im Sputum an Tag 28 gegenüber Baseline. Verglichen mit Placebo führte die Inhalation von zweimal täglich 240 mg Levofloxacin zu einer signifikanten Reduktion der Keimzahl von $-0.96 \log_{10}$ KBE/g (95% CI: $-1.54, -0.38$; $p=0.001$). Die Lungenfunktion gemessen anhand der absoluten FEV₁-Werte verbesserte sich in den Studienarmen mit MP-376. An Tag 28 betrug die mittlere Veränderung der FEV₁-Werte +40 ml, +40 ml, +90 ml und -50 ml bei MP-376 120 mg QD, MP-376 240 mg QD, MP-376 240 mg BID bzw. Placebo. Der CFQ-R-respiratory symptom score verbesserte sich unter MP-376 240 mg BID um 4.06 Punkte und verschlechterte sich unter Placebo um 0.44 Punkte an Tag 28. Der Unterschied war nicht signifikant ($p=0.22$). Eine klinisch relevante Verbesserung um 4 Punkte erreichten 43% bis 49% der mit MP-376 und 30% der mit Placebo behandelten Patienten.

Mit MP-376 wurde die Notwendigkeit für andere Antibiotika gegen *Pseudomonas* verglichen mit Placebo reduziert (120 mg QD: HR 0.29 [$p<0.01$]; 240 mg QD: 0.93 [$p=0.02$]; 240 mg BID: 0.21 [$p<0.001$]).

Studie 2: MPEX-209

Elborn JS et al. A phase 3, open-label, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) versus tobramycin inhalation solution in stable cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis 14.4 (2015): 507-514.

In diese multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte Phase-III-Studie wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit diagnostizierter cystischer Fibrose, FEV₁ zwischen 25% und 85% der Sollwerte und *P. aeruginosa*-positivem Sputum bei Screening und innerhalb der letzten 12 Monate davor eingeschlossen. Die Patienten mussten im Jahr vor dem Screening mindestens 3 Zyklen Tobramycin als Inhalation erhalten haben, jedoch nicht in den 28 Tagen unmittelbar vor Studieneintritt. Die Behandlung erfolgte über 3 Zyklen (28 Tage on/off). Die Patienten wurden mit LIS = Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich (n=189) oder TIS = Inhalation von 300 mg Tobramycin zweimal täglich (n=93) behandelt.

Der prozentuale prognostizierte FEV₁-Wert in der LIS-Gruppe betrug 54.8% zu Studienbeginn und 56.0% an Tag 28. Im Vergleich dazu betrug er in der TIS-Gruppe 52.2% zu Studienbeginn und 53.3% an Tag 28. Die mittlere relative Veränderung war statistisch nicht signifikant, d.h. LIS war TIS nicht unterlegen, aber nicht überlegen. Die prozentuale Änderung des FEV₁-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 2 betrug bei LIS 2.35 und bei TIS -0.62. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2.96 (95% CI: -0.03, 5.95). Die prozentuale Änderung des FEV₁-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 von Zyklus 3 betrug bei LIS 1.98 und bei TIS -0.09. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen betrug 2.07 (95% CI: -1.01, 5.15). Die mediane Zeit bis zur ersten Exazerbation betrug bei LIS 131 d und bei TIS 90.5 d. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (HR=0.78; 95% CI: 0.57, 1.07; p=0.15). Die mediane Zeit bis zur Verabreichung von Antibiotika betrug 141 d bei LIS und 110 d für TIS. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war signifikant (HR=0.73; 95% CI: 0.53, 1.01; p=0.04). Der Anteil der Patienten, die im Verlauf der 168-tägigen Studiendauer wegen Atembeschwerden behandelt wurden, war bei LIS signifikant niedriger als bei TIS (17.5% vs. 28.0%; p=0.04).

Studie 3: MPEX-209 EXT

Elborn JS et al. Safety and efficacy of prolonged levofloxacin inhalation solution (APT-1026) treatment for cystic fibrosis and chronic Pseudomonas aeruginosa airway infection. Journal of Cystic Fibrosis 15.5 (2016): 634-640.

In diese nicht-randomisierte, offene Verlängerungsstudie wurden Patienten der Studie MPEX-209, die über 3 Zyklen behandelt wurden, eingeschlossen. Die Behandlung erfolgte über 3 Zyklen (28 Tage on/off). Die Patienten erhielten LIS = Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich (n=88).

Eine Verbesserung der FEV₁-Werte seit Beginn der Verlängerungsstudie trat nach Ende des 4. Zyklus bei 77.4%, nach Ende des 5. Zyklus bei 78.6% und nach Ende des 6. Zyklus bei Patienten, die vor der Verlängerungsstudie TIS erhielten, auf. Nach dem 6. Zyklus verschlechterten sich die FEV₁-Werte gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten, die seit Beginn der Studie MPEX-209 LIS erhielten.

Studie 4: MPEX-207

Flume PA et al. A phase 3, multi-center, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of levofloxacin inhalation solution (APT-1026) in stable cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis 15.4 (2016): 495-502.

In diese multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit diagnostizierter cystischer Fibrose, FEV₁ zwischen 25% und 85% der Sollwerte und *P. aeruginosa*-positivem Sputum bei Screening und innerhalb der letzten 12 Monate davor eingeschlossen. Die Patienten mussten im vorherigen Jahr mindestens 3 Zyklen Tobramycin als Inhalation erhalten haben. Die Behandlung erfolgte über 1 Zyklus (28 Tage on/off). Die Patienten wurden mit LIS = Inhalation von 240 mg Levofloxacin zweimal täglich (n=220) oder Placebo = Inhalation von Placebo zweimal täglich (n=110) behandelt.

Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation, welche definiert war als >4 von 12 Anzeichen oder Symptomen nach den Fuchskriterien oder aufgrund von vorzeitigem Abbruch der Studie, Tod oder Behandlung mit antipseudomonalen Antibiotika. Die mediane Zeit bis zur pulmonalen Exazerbation betrug bei LIS 51.5 d und bei Placebo 58.0 d. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war nicht signifikant (HR=1.33; 95% CI: 0.96; 1.84; p=0.0715). Die Veränderung der Keimzahl (KBE) von *P. aeruginosa* im Sputum an Tag 28 gegenüber Baseline betrug -0.59 bei LIS und 0.04 bei Placebo. Verglichen mit Placebo führte LIS zu einer signifikanten Reduktion der Keimzahl von -0.63

\log_{10} KBE/g (95% CI: -0.95, -0.30; $p=0.0002$). Die prozentuale Änderung des FEV₁-Werts zwischen Studienbeginn und Tag 28 betrug bei LIS 3.66% und bei Placebo 1.24%. Die Differenz zwischen den Behandlungsgruppen war signifikant (HR=2.42; 95% CI: 0.53, 4.31; $p=0.012$). Der CFQ-R-respiratory symptom score verbesserte sich unter LIS um 4.66 Punkte und unter Placebo um 4.94 Punkte an Tag 28 ($p=0.22$).

Sicherheit/Verträglichkeit

Die Sicherheit von QUINSAIR in der empfohlenen Dosierung wurde an 472 Patienten in den doppelblinden, Placebo-kontrollierten Einzel-Zyklus-Studien MPEX-204 und MPEX-207 sowie in der Studie MPEX-209 mit aktiver Vergleichssubstanz mit der optionalen, nicht-kontrollierten Verlängerungsstudie MPEX-209 EXT beurteilt. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Husten/Husten mit Auswurf (54%), Geschmacksstörungen (30%) und Erschöpfung/Schwächegefühl (25%).

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

Eine Packung enthält 56 Ampullen à 240 mg und einen Zirela-Vernebler. Über einen Therapiezyklus von 28 Tagen wird zweimal täglich eine Ampulle mit dem Zirela-Vernebler angeschlossen an ein eBase-Steuergerät oder eine eFlow-rapid-Steuerungseinheit über einen Zeitraum von 5 min inhaliert. QUINSAIR wird in wechselnden Zyklen angewendet, wobei auf 28 Behandlungstage eine Behandlungspause von 28 Tagen folgt.

Die angebotene Packung deckt den Bedarf für einen Zyklus.

Medizinischer Bedarf

Cystische Fibrose ist eine genetisch bedingte Erkrankung, die mit einer verkürzten Lebenserwartung verbunden ist. Chronische Infektionen in der Lunge führen zu einer zunehmenden Verschlechterung der Lungenfunktion. Aufgrund von chronischen Lungeninfektionen und des kontinuierlichen Einsatzes von Antibiotika sind Antibiotikaresistenzen in dieser Patientengruppe üblich. Es besteht ein medizinischer Bedarf nach Behandlungsalternativen, um Antibiotikaresistenzen entgegenzuwirken. QUINSAIR ist eine zusätzliche Therapieoption für erwachsene Patienten.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- ohne Limitierung.
- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs für QUINSAIR 56 Ampullen, 240 mg:

| Präparat (Wirkstoff) | Packungsgrösse / Dosisstärke | FAP | Dosierung | TTK [Fr.] |
|-----------------------|------------------------------|---------|-----------------|-----------|
| BRAMITOB (Tobramycin) | 56 Amp 300 mg | 2360.50 | 300 mg b.i.d. | 84.30 |
| TOBI (Tobramycin) | 56 Amp 300 mg | 2751.67 | 300 mg b.i.d. | 98.27 |
| | | | TQV-Niveau | 91.29 |
| | | | TQV-Preis (FAP) | 2556.09 |

- unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV = Fr. 2975.55), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, DE, NL, GB, SE, FI und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1521, 1 GBP = Fr. 1.26, 1 EUR = Fr. 1.13, 1 SEK = Fr. 0.1087.
- ohne Innovationszuschlag.

- unter Berücksichtigung Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- zu folgenden Preisen:

| Galenische Form | Fabrikabgabepreis (FAP) | Publikumspreis (PP) |
|------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| 56 Ampullen, 240 mg | Fr. 2764.32 | Fr. 3079.45 |